
ANRS 171 SYNACTHIV

Titre Essai clinique ouvert de phase I visant à évaluer la sécurité et la tolérance d'une combinaison de deux inducteurs du VIH-1 chez des patients séropositifs sous traitement cART infectés par un sous-type B et possédant une charge virale indétectable.

Promoteur Inserm-ANRS

Début des inclusions Décembre 2022

Statut des inclusions En cours

Fin d'étude Second semestre 2026 (prévisionnel)

Nombre de participants 80 pré-inclusions attendues pour 15 participants recevant le traitement expérimental (ce sont que des hommes)

Objectifs

Principal : Evaluer l'innocuité et la tolérance de nouvelles procédures d'administration de deux inducteurs du VIH-1 par des évaluations cliniques et des prélèvements sanguins après chaque intervention (1 cycle, 2 cycles ou 4 cycles).

Secondaires :

- Evaluer l'innocuité et la tolérance des nouvelles procédures d'administration des traitements pendant toute l'étude.
- Evaluer l'impact de la combinaison de ces deux traitements sur les réservoirs viraux (taille des réservoirs latents de VIH sur les échantillons de sang total, et capacité des cellules infectées latentes à être réactivées par la combinaison décitabine + romidepsine évaluée par un test de réactivation *ex vivo*)
- Etudier l'impact de l'association de ces deux traitements sur l'expression virale, en s'intéressant à l'évolution de la virémie (mesurée par la technique ultra-sensible d'ARN-VIH), et la transcription d'ARN-VIH-1 tout au long du suivi des patients.

Objectifs de l'étude ancillaire

Volet quantitatif : Caractériser les déterminants qui pourraient influencer les motivations / freins à la participation à cet essai

Volet qualitatif :

- Approfondir les attentes et motivations / freins à participer ;
- Caractériser le vécu de l'essai et de la stratégie thérapeutique, dont l'incidence des effets indésirables liés à l'exposition de la combinaison des LRA choisis ;
- Documenter le vécu des personnes qui ne seront pas sélectionnées pour recevoir les produits à l'essai ;
- Explorer l'expérience subjective de participation à cet essai (impact des effets indésirables, impact sur la qualité de vie des participants, perception de l'essai après l'avoir expérimenté).

Sommaire :

1)

Informations destinées aux chercheurs

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

Justification scientifique		
Investigateur Principal / Investigateur Coordonnateur		
Méthodologie	<i>Type d'étude</i>	<i>Essai pilote international multicentrique ouvert de phase I</i>
	<i>Principaux critères d'inclusion</i>	<p>- Homme âgé de 18 à 69 ans infecté par le sous-type B du VIH-1 ; traitement antirétroviral depuis plus de 48 mois, traitement ARV stable depuis au moins 2 mois ; charge virale plasmatique du VIH < 20 ou 40 copies mL⁻¹ pendant les 12 mois précédant la visite de présélection; un nadir CD4+ ≥ 200 cellules par mm³ et CD4+ ≥ 500 cellules par mm³ à la pré-inclusion ; charge virale EBV < 1 000 cp/mL⁻¹ et charge virale CMV < 10 000 cp mL⁻¹.</p> <p>- ADN VIH total > 2,3 log copies/10⁶ cellules à la visite de présélection ; et une réactivation positive du VIH dans des cultures cellulaires <i>ex vivo</i> après traitement avec romidepsine + décitabine en association à la visite de sélection.</p> <p>- schéma complet de vaccination COVID-19 (selon recommandations nationales).</p>
	<i>Principaux critères de non inclusion Spécifiques à la Recherche</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'une maladie clinique définissant le sida ; • prise d'un traitement à base d'IP ou contenant un INNTI ou du ritonavir ou du cobicistat ; • coinfection par hépatite B ou hépatite C ; • cancer nécessitant une chimiothérapie, une radiothérapie ou un traitement chirurgical ; • pathologie cardiaque significative sur le plan clinique, notamment une prolongation de l'intervalle QTc ; • désir d'enfant ou refus d'une contraception durant le traitement et 3 mois après la fin du traitement ou partenaire féminine refusant d'être sous contraception efficace durant la même période; • anomalies hématologiques et biochimiques ; • insuffisance rénale ou hépatique ; • situation sanitaire nécessitant la prise chronique de médicaments inhibiteurs du CYP3A4, en particulier la dexaméthasone, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampentine et le phénobarbital.
	<i>Critère de jugement principal :</i>	Incidence des événements indésirables graves (EIG) et des événements indésirables cliniques ou biologiques graves (G3 ou G4, ou G5) liés aux médicaments à l'étude, selon l'échelle CTCAE. L'incidence sera évaluée dans les 2 semaines suivant la dernière perfusion après la fin du cycle 1 pour les 3 cohortes (15 patients), après la fin du cycle 2 pour les cohortes 2 et 3 (10 patients), et après la fin du cycle 4 pour la cohorte 3 (5 patients). L'évaluation de l'innocuité et de la tolérance sera effectuée lors des visites de l'essai par un examen médical, des analyses biologiques et un ECG. Cela comprend l'enregistrement de tous les effets indésirables (EI) et événements indésirables graves (EIG). Pour chaque EI/EIG, la relation avec la décitabine/romidepsine sera évaluée.
	<i>Critère(s) de jugement secondaire(s) :</i>	1. Incidence, gravité- et relation avec les produits de l'étude des événements indésirables cliniques et biologiques selon l'échelle CTCAE

		<p>2. Afin d'explorer l'impact potentiel de l'intervention sur les réservoirs en termes d'efficacité, les points suivants seront analysés :</p> <p>2.1 Le nombre total de copies d'ADN VIH-1 /10⁶ cellules au moyen d'un test ultrasensible [à la visite de présélection, à la visite de sélection (analysé rétrospectivement seulement pour les patients incluables pour la phase d'intervention), avant la première dose de chaque cycle, une heure après chaque administration de romidepsine, à la fin de chaque cycle, et à chaque visite de suivi.</p> <p>2.2 La capacité des cellules latentes, infectées par le VIH, à être réactivées par l'association décitabine+romidepsine, évaluée par un test de réactivation <i>ex vivo</i> à la visite de sélection pour les patients, à J32, pour le premier, deuxième, troisième et quatrième cycle et lors de la visite de suivi (J140, pour les cohortes 1, 2 ou 3).</p> <p>2.3 L'augmentation de la charge virale VIH. Deux méthodes seront utilisées : - la méthode classique réalisée à l'hôpital où est inclus le patient avec un seuil à 20 copies/mL ou 40 copies/mL (à la visite de présélection, de sélection et à chaque cycle (J1 (avant le traitement à la décitabine), J25 et J32) et pendant chaque visite de suivi (cf calendrier), - une technique ultrasensible avec un seuil de 5-10 copies/ml ou < 2 copies/ml (selon le volume prélevé) réalisée dans le laboratoire centralisé (hôpital Necker, France) [à la visite de présélection, de sélection ; avant la première dose (J1) de chaque cycle ; 1 heure après chaque administration de romidepsine (J4, J11, J18) de chaque cycle, à la fin de chaque cycle (J32) ; et à chaque consultation de suivi.</p> <p>2.4 La concentration sanguine de décitabine et de romidepsine 5 minutes avant la fin de leur administration (C1-J1, C1-J2, C1-J3, C1-J4, C1-J11, C1-J18) seulement pour le premier cycle, quelle que soit la cohorte.</p> <p>2.5 La quantité de transcrits VIH-1 par un test ultrasensible à la visite de sélection et au cours de chaque cycle : à J1 h-2, à J4 h+1, à J11 h+1, à J18 h+1, J32.</p>
--	--	--

Schéma de l'étude

Cohortes	1 ^{er} traitement de chaque cycle	2 ^e traitement de chaque cycle	Nombre de patients	Nombre de cycles / patient
Cohorte 1 (1 cycle)	Décitabine (5mg/m ²) à Jour 1, J2 and J3	Romidepsine(5mg/m ²) à J4, J11 and J18	5	1
Cohorte 2 (2 cycles)	Décitabine (5mg/m ²) à Jour 1, J2 and J3	Romidepsine(5mg/m ²) à J4, J11 and J18	5	2
Cohorte 3 (4 cycles)	Décitabine (5mg/m ²) à Jour 1, J2 and J3	Romidepsine(5mg/m ²) à J4, J11 and J18	5	4

Modalités du suivi

Pendant le traitement : Majoritairement journalier
Pendant le suivi : Tous les 3 mois

Données et des échantillons collectés	Biothèques	Pas de biothèque dans cet essai
	Données	Cliniques, biologiques, pharmacovigilance

B – Modalités d'accès à la collection

- 1- soumission du projet : **Pas d'échantillons restant en fin d'essai**
- 2- évaluation du projet : **conseil scientifique**
- 3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE et/ou conseil scientifique**